



**Резюме на проект по Фонд „Наука“ № 24001 – Извънредна конкурсна сесия  
2024:**

**„Изследване на биомаркери за митохондриална дисфункция при пациенти с  
РАСопатии“**

**Ръководител:** Гл. ас. д-р Юлия Руменова Баздарска, дм

РАСопатиите представляват група от редки генетични заболявания, които се дължат на мутации в Ras/MAPK сигналната каскада и се характеризират с мултиорганна увреда, вкл. повишен малигнен потенциал. Въпреки интереса към РАСопатиите през последните години, патогенетичните механизми на мултисистемното засягане остават до голяма степен неясни. РАСопатиите имат редица клинични сходства с друга група вродени състояния – митохондриалните болести, като Ras/MAPK каскадата има роля в регулацията на митохондриалните функции.

**Целта** на настоящия проект е да се изследват биомаркери за митохондриална дисфункция при пациенти с РАСопатии, с което да се потърсят нови патогенетични механизми.

Ще бъдат включени 40 пациенти на възраст 0-25 г., които се проследяват поне веднъж годишно в Детските клиники и Клиниката по ендокринология на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна и Клиниката по ендокринология, диабет и генетика към СБАЛДБ „Проф. д-р Иван Митев“ – София, както и 40 здрави, максимално съобразени по пол, възраст, ауксологични показатели и др. белези контроли. Ще се извършат клинични, лабораторни и образни изследвания за оценка на ендокринните функции, метаболитния и сърдечно-съдовия статус, нервно-психическото развитие. Ще бъдат изследвани класически и иновативни биомаркери (FGF-21, GDF-15, gelsolin) за митохондриална дисфункция. Ще се потърси корелационна зависимост между техните стойности и тежестта на клиничната изява при пациентите, с което ще се търсят неизвестни до момента патогенетични механизми. В хода на проучването ще се сформира мултидисциплинарен екип с експертиза в работата с пациенти с РАСопатии. Резултатите от проучването ще бъдат публикувани в български и международни научни списания с импакт фактор, ще бъдат представяни на научни събития, както и ще послужат за планиране на бъдещи научни изследвания.

**Очаквани резултати от проекта:**

1. Обособяване за първи път в страната на пациентска популация с клинични и/или генетични данни за РАСопатия, при която в рамките на проучването ще се извърши комплексна оценка от мултидисциплинарен екип от специалисти чрез различни физикални, лабораторни, образни и функционални методи;

2. Съпоставката между класически и иновативни биомаркери ще даде възможност да се определят маркерите с най-висока чувствителност за митохондриална дисфункция;
3. Установяване на корелации между класически и иновативни биомаркери за митохондриална дисфункция с тежестта на клинична изява на генетичното заболяване (изоставане във физическото и нервно-психическото развитие, сърдечно-съдов статус, нарушения в опорно-двигателната система, наличие и тежест на неврологично засягане и др.). Това ще позволи съответните биомаркери да се използват с предиктивна стойност от ранна детска възраст при пациентите;
4. Извършването на генетични изследвания при пациентите ще позволи установяване на допълнителни генотип-фенотипни корелации, както и потенциално е с възможност да открие нови генетични варианти при пациенти с РАСопатии;
5. Установяване на корелации между резултатите от психологичната оценка при пациентите и изследваните биомаркери за митохондриална дисфункция;
6. Изработване на алгоритъм за поведение и проследяване при пациенти с РАСопатии с оглед ранно установяване на мултиорганни нарушения и наличие на данни за митохондриална дисфункция;
7. Предложените иновативни методи за оценка на енергийния метаболизъм, физическото и нервно-психическото развитие, неврологичния и сърдечно-съдовия статус при пациентите с РАСопатии ще обогатят познанията на участниците в проекта за тези състояния. Работата по него ще допринесе за повишаване на квалификацията на различните специалисти – генетици, ендокринолози, кардиолози, невролози, клинични лабораторни лекари, които са ангажирани в мултидисциплинарната грижа за пациентите;
8. Получените нови знания за ролята на митохондриалните нарушения в патогенезата на РАСопатиите ще могат да послужат за търсене на нови терапевтични възможности за пациентите чрез повлияване на митохондриалните функции;
9. При успех и като продължение на настоящата работа, в бъдеще могат да се планират транскриптомни генетични изследвания с цел откриване на генни продукти, подходящи за оценка при ранна фармакологична намеса, молекулярни клетъчни механизми и причини за конкретни дисфункции в РАСопатиите. Тези резултати могат да бъдат използвани в предклинични изследвания и експерименталното планиране на трансгенни животински модели, напр. лабораторни мишки със специфични човешки мутации, кондиционални делеции или инсерции, както и промени в количеството на генните продукти в избрани видове клетки или тъкани. Създадените модели ще бъдат подходящи за изследване и оценка на действието на иновативни молекули за подобряване на клиничното състояние и качеството на живот на пациентите с РАСопатии и др. подобни състояния;

10. Разпространението на резултатите ще подобри видимостта на екипа и базовата организация сред научната общност у нас и по света и ще допринесе за ранното разпознаване на състоянията от групата на РАСопатиите и подобряване на мултидисциплинарната грижа за пациентите. Резултатите от проекта ще бъдат публикувани в научни списания, вкл. 2 статии в Scripta Scientifica Medica, както и 1-2 публикации в списание с импакт фактор. С това ще се обогатят досегашните научни познания по въпроса. Медицинският университет във Варна притежава отворена система за достъп до научните си ресурси и ще спомогне за разпространението на знанията и резултатите (<https://library.mu-varna.bg/>). Ще се издигне авторитетът на Научноизследователския институт към МУ-Варна;
11. Проектът ще доведе до защита на поне една дисертация за ОНС „Доктор“, с което ще се повиши капацитета на научните звена в България.